



**PENGARUH *L-ARGININ* TERHADAP GAMBARAN
HISTOPATOLOGI SEL TUBULUS GINJAL TIKUS
SPRAGUE-DAWLEY YANG DIBERI
IOPAMIDOL DOSIS TINGGI INTRAVENA**

ARTIKEL ILMIAH

Disusun untuk Memenuhi Tugas dan Melengkapi Syarat dalam Menempuh
Program Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran

Disusun oleh :

ANGGIYASTI VIDYA HAPSARI

NIM. G2A 004 017

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO SEMARANG**

2008

PENGARUH L-ARGININ TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI SEL TUBULUS GINJAL TIKUS SPRAGUE-DAWLEY YANG DIBERI IOPAMIDOL DOSIS TINGGI INTRAVENA

Anggiyasti Vidya Hapsari¹⁾, Hermina Sukmaningtyas²⁾

Abstrak

Latar Belakang: Media kontras dengan osmolaritas rendah (LOCM) memiliki data keamanan yang relatif baik, tetapi pemakaiannya ternyata masih menimbulkan efek samping yang tetap harus diwaspadai. Iopamidol memiliki efek nefrotoksik yang salah satunya dapat menyebabkan nekrosis akut pada sel tubulus ginjal. L-Arginin merupakan prekursor dari nitric oxide (NO) alami berperan mencegah terjadinya nekrosis dengan cara mencegah terjadinya vasokonstriksi pembuluh darah.

Tujuan: Mengetahui pengaruh pemberian iopamidol, pengaruh pemberian L-Arginin sebelum injeksi iopamidol terhadap indeks nekrosis sel tubulus ginjal tikus Sprague-Dawley serta membandingkan pengaruh antara keduanya.

Metode: Desain penelitian eksperimental ini adalah *post-test only control group design*, menggunakan 35 ekor tikus strain Sprague-Dawley jantan berumur 3 bulan yang dibagi secara acak menjadi tujuh kelompok. Kelompok K- tanpa perlakuan dan pengecatan pada jam ke-24. Kelompok P1, P2, dan P3 diberi perlakuan 1,8 ml iopamidol dengan waktu pengecatan HE pada jam ke-24, 48, dan 72. Sedangkan pada kelompok P4, P5, dan P6 diberi premedikasi berupa L-Arginin dengan dosis 8,4% (W/V) dengan sonde 2 kali sehari masing-masing 5 ml dan *ad libitum* sebelum diberi iopamidol yang disuntikkan pada vena ekor dengan dosis 1,8 cc per 200 gr BB.

Hasil: Rerata hasil analisis statistik sel tubulus nekrosis kelompok K- sebesar $9,0 \pm 0,7$ sel, P1 sebesar $30,0 \pm 12,4$ sel, P2 sebesar $35,0 \pm 21,6$ sel, P3 sebesar $49,0 \pm 8,0$ sel, P4 sebesar $29,0 \pm 21,8$ sel, P5 sebesar $34,0 \pm 23,6$ sel, P6 sebesar $20,0 \pm 3,9$ sel. Dengan uji ANOVA didapatkan perbedaan bermakna pada pemberian iopamidol dan dengan uji post hoc Tamhane kelompok dengan pemberian iopamidol 72 jam (P3) didapatkan $p = 0,007$ dan pada premedikasi L-Arginin 72 jam (P6) dapat mengurangi nekrosis akut tubulus ginjal dengan $p=0,008$.

Kesimpulan: Iopamidol menyebabkan nekrosis akut tubulus ginjal secara bermakna dan L-Arginin dapat mencegah kerusakan tersebut secara statistik.

Kata kunci: iopamidol, nekrosis akut tubulus ginjal, L-Arginin

¹⁾ Mahasiswa semester VIII, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang

²⁾ Bagian Fisika Medik, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang

INFLUENCE OF L-ARGININ ON NECROSIS INDEKS OF RENAL TUBULAR CELL IN *SPRAGUE-DAWLEY* RATS ADMINISTARTED BY HIGH DOSIS OF INTRAVENA IOPAMIDOL

Anggiyasti Vidya Hapsari¹⁾, Hermina Sukmaningtyas²⁾

Abstract

Background : Iopamidol, a low osmolarity contrast media (LOCM) has better track record of nephrocity among the others, but it still role to develop an adverse effect. It could cause a nephrotoxicity which induce an acute tubular necrosis. L-Arginin as a natural precursor of nitric oxide (NO) might prevent vascular vasoconstriction that cause necrosis.

Objectives: To know the effect of high dose iopamidol intravena, the influence of L-Arginin before iopamidol was injected.

Methods: That was a post test only control group design experimental study using 35 three months *Sprague –Dawley* rats which were randomly allocated into seven groups. There were K- group, which were not given any treatments, P1; P2; P3 group given 1,8 ml iopamidol and histological examination were done to assess acute tubular necrosis with HE staining observed on 24, 48, and 72 hour accordingly. P4; P5; P6 group given 8,4% (W/V) of L-Arginin per person twice a day, 5 ml each for 7 days administration before given 1,8 ml iopamidol for histological examination were done to assess acute tubular necrosis with HE staining observed on 24, 48, and 72. Samples were given free access to tap water and standar rat chow.

Results : The average acute tubular necrosis is K- ($9,0 \pm 0,7$), P1 ($30,0 \pm 12,4$), P2 ($35,0 \pm 21,6$), P3 ($49,0 \pm 8,0$), P4 ($29,0 \pm 21,8$), P5 ($34,0 \pm 23,6$), P6 ($20,0 \pm 3,9$). There is significantly difference with ANOVA test, so then we use post hoc Tamhane test, the result is acute tubular necrosis increased following iopamidol administration in 72 hour (P3) $p=0,007$ and L-Arginin reduced acute tubular necrosis on group P6 ($p=0,008$)

Conclusion : Iopamidol induce acute tubular necrosis significantly and L-Arginin reduced acute tubular necrosis on group P6 ($p=0,008$)

Keywords : iopamidol, serum creatinin, acute tubular necrosis

¹⁾ Undergraduate Student, Faculty of Medicine, Diponegoro University, Semarang

²⁾ Departement of Medical Physics, Faculty of Medicine, Diponegoro University, Semarang

PENDAHULUAN

Penggunaan media kontras iodine pada pemeriksaan penunjang radiologi pada pencitraan diagnostik dan radiologi intervensional semakin meningkat di dunia. Iodine digunakan hingga sekitar 80 juta pencitraan diagnostik di seluruh dunia setiap tahunnya. Efek samping yang ditimbulkan oleh media kontras bergantung pada ionisitas, struktur molekul, viskositas dan osmolaritasnya.^{1,2}

Berdasarkan osmolaritasnya media kontras dikelompokkan menjadi 2 yaitu *High Osmolality Contrast Media* (HOCM) dan *Low Osmolality Contrast Media* (LOCM).³ Iopamidol adalah termasuk media kontras non ionik dengan osmolaritas rendah (LOCM). LOCM memiliki data keamanan yang lebih baik dari HOCM, tetapi pemakaiannya pun ternyata masih menimbulkan efek samping yang tetap harus diwaspadai oleh praktisi kedokteran.^{3,4}

Efek samping yang ditimbulkan oleh media kontras dapat diklasifikasikan menjadi dua yaitu reaksi sistemik dan toksisitas organ seperti ginjal, jantung, dan otak. Diantara organ-organ tersebut, ginjal memiliki insidens tertinggi. Kelainan ini disebut sebagai *Contrast Induced Nephropathy* (CIN) yang merupakan penyebab disfungsi renal akut yang paling sering terjadi. CIN menyebabkan meningkatkan angka kesakitan (morbiditas), lamanya rawat inap di rumah sakit, dan biaya perawatan yang semakin tinggi.⁵ Insidensi terjadinya CIN meningkat pada penderita yang memiliki faktor risiko seperti diabetes melitus, gagal jantung kongestif, gagal ginjal, dan lansia. Pada kelompok ini insidens yang terjadi sebesar > 20% hingga > 30 %.⁵

Iopamidol memiliki efek nefrotoksik. Pemberian iopamidol dosis tinggi (100 mg I/ml) dapat memicu terjadinya peningkatan adenosin sehingga terjadi inhibisi fungsi mitokondria, peningkatan radikal bebas dan vasokonstriksi pembuluh darah ginjal. Vasokonstriksi pembuluh darah ginjal menyebabkan hipoksia pada sel tubulus ginjal. Hipoksia ini dapat memicu rusaknya rantai DNA dan terjadinya fragmentasi DNA di nukleus. Pada study miller, dkk menunjukkan bahwa hipoksia dapat menimbulkan kerusakan DNA. Fragmentasi DNA setelah sebelumnya terjadinya iskemik ini menyebabkan terjadinya nekrosis tubuler akut. Radikal bebas juga memicu terjadinya nekrosis tubuler akut.⁶

L-Arginin merupakan asam amino esensial yang dapat menangkap H_2O_2 dan superoksida yang merupakan radikal bebas kemudian membentuk NO sehingga dapat menutupi turunnya NO akibat pemberian media kontras. NO secara alamiah dapat ditemukan pada sel endothelial, makrofag, dan sel renal. NO dapat menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan aliran darah. Dengan begitu L-arginin dapat berperan sebagai vasodilator dan antioksidan.¹⁴

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti ingin mengetahui bagaimana pengaruh L-Arginin terhadap gambaran histopatologi pada pemberian iopamidol dosis tinggi intravena pada tikus *Sprague-Dawley (invivo)*. Hasil dari penelitian ini dapat mengetahui perubahan gambaran histopatologi melalui jumlah nekrosis tubuler akut diakibatkan dari pemberian iopamidol dan efek L-arginin dalam menurunkan terjadinya nekrosis tubuler akut.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan pendekatan *post-test only control group design* yang menggunakan hewan coba sebagai objek penelitian. Penelitian dilaksanakan selama bulan Maret 2008 di Unit Pengembangan Hewan Percobaan (UPHP), Laboratorium Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada (FK UGM), Laboratorium Patologi Anatomi FK UGM dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro (FK UNDIP). Penelitian ini menggunakan enam kelompok perlakuan, yaitu kelompok kontrol negatif, kelompok perlakuan satu, kelompok perlakuan dua, kelompok perlakuan tiga, kelompok perlakuan empat, kelompok perlakuan lima, dan kelompok perlakuan enam. Pengelompokan sampel dilakukan secara acak sederhana (*Simple Random Sampling*). Besar sampel ditentukan berdasarkan rumus WHO, dimana pada penelitian ini digunakan enam ekor tikus Sprague Dawley per kelompok. Sampel penelitian ini adalah tikus Sprague-Dawley yang memenuhi kriteria inklusi : (1) strain Sprague-Dawley, (2) jantan, (3) berat badan 200-300 gram, (4) umur tiga bulan, dan kriteria eksklusi : (1) tidak aktif, (2) cacat secara anatomis.

Variabel penelitian ini terdiri dari variabel tergantung berupa indeks nekrosis sel tubulus ginjal dan variabel bebas berupa pemberian L-Arginin (Sigma-Aldrich Pte.Ltd, Singapura). Kelompok kontrol negatif (K-) tidak diberi perlakuan dan diterminasi pada hari ke-9. Kelompok perlakuan 1 (P1), mendapat pakan standar selama 7 hari, pada hari ke-8 disuntikkan media kontras Iopamidol intravena ekor dan pada hari ke-9 (jam ke-24) diterminasi. Kelompok

perlakuan dua (P2) mendapat pakan standar selama 7 hari, pada hari ke-8 tikus disuntikkan media kontras iopamidol intravena ekor dan pada hari ke-10 (jam ke-48) diterminasi. Kelompok perlakuan tiga (P3), mendapat pakan standar selama 7 hari, pada hari ke-8 tikus disuntikkan media kontras iopamidol intravena ekor dan pada hari ke-10 (jam ke-72) diterminasi. Kelompok perlakuan empat (P4), mendapat pakan standar dan diberi L-Arginin HCL dalam air minum selama 7 hari, pada hari ke-8 tikus disuntikkan media kontras iopamidol intravena ekor dan pada hari ke-9 (jam ke-24) diterminasi. Kelompok perlakuan 5 (P5), mendapat pakan standar dan diberi L-Arginin HCL dalam air minum selama 7 hari, pada hari ke-8 tikus disuntikkan media kontras iopamidol intravena femoralis dan pada hari ke-10 (jam ke-48) diterminasi. Kelompok perlakuan enam (P6), mendapat pakan standar dan diberi L-Arginin HCL selama 7 hari, pada hari ke-8 tikus disuntikkan media kontras iopamidol intravena femoralis dan pada hari ke-11 (jam ke-72) diterminasi.

Semua kelompok diberi pakan standar dan air minum secara *ad-libitum*. Dosis yang digunakan berdasarkan dosis yang digunakan pada penelitian Kirk, dkk. Kelompok perlakuan empat (P4), lima (P5), dan enam (P6) diberi L-Arginin dengan dosis 8,4% (W/V) , diberikan dengan sonde sebesar 5 ml, dua kali sehari selama tujuh hari. Injeksi iopamidol dilakukan secara intravena dengan dosis 1,8 cc per 200-300 gr BB tikus melalui vena ekor. Dosis yang digunakan berdasarkan dosis yang dicantumkan menurut Laurence dan Bacharach (1964). Setelah diterminasi, ginjal tikus Sprague-Dawley di fiksasi dalam larutan fosfat buffer formalin 10% di laboratorium histologi fakultas kedokteran UGM (FK UGM).

Setelah itu dilakukan pembuatan preparat histopatologi di laboratorium patologi anatomi FK UGM dengan pengecatan HE. Pembacaan preparat dilakukan di laboratorium patologi anatomi FK UNDIP dengan menghitung jumlah sel tubulus ginjal yang mengalami nekrosis dalam 5 lapangan pandang dengan perbesaran mikroskop 400 x. Kemudian diambil rata-rata hasilnya. Lapangan pandang dimulai dari kiri ke kanan, kemudian ke bawah dimulai dari kiri lagi.

Data yang diambil adalah data primer hasil penelitian laboratorik. Data yang terkumpul kemudian diedit, dikoding dan ditabulasi ke dalam file komputer. Setelah itu dilakukan *cleaning*. Dipakai program SpSS 15 for Windows. Setelah dilakukan *cleaning*, dilakukan analisis statistik. Dibuat grafik boxplot pada variabel gambaran histopatologi menurut kelompok perlakuan. Data uji normalitasnya menggunakan Saphiro Wilk, didapatkan distribusi data normal ($p>0,05$). Selanjutnya dilakukan uji hipotesis dengan menggunakan statistik parametrik uji One Way ANOVA didapatkan perbedaan yang signifikan. Kemudian dilanjutkan uji post-hoc Tamhane karena data tidak homogen, untuk melihat perbedaan masing-masing kelompok perlakuan. Nilai signifikansi pada penelitian ini adalah apabila variabel yang dianalisis memiliki nilai $p<0,05$.

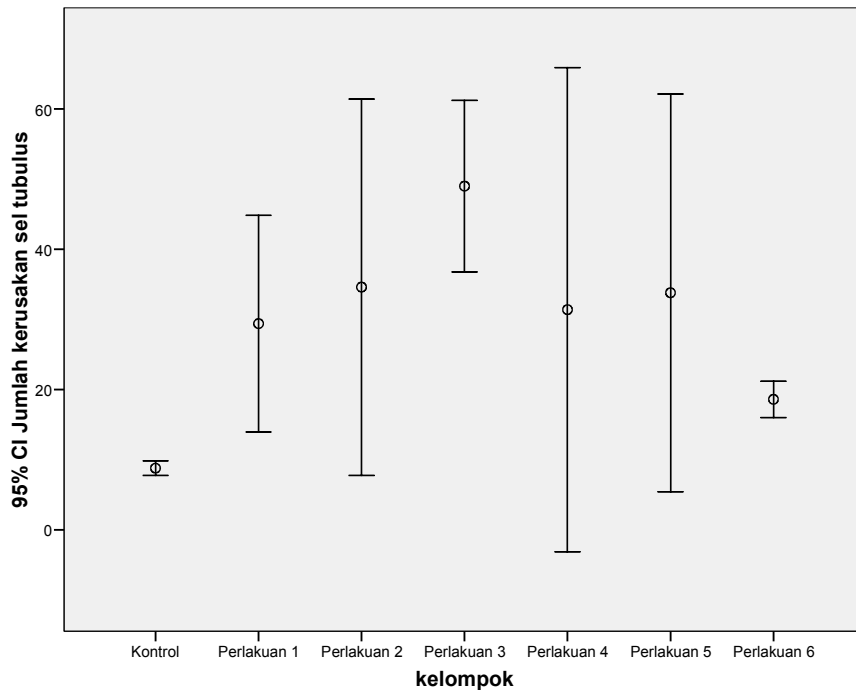
HASIL

Kerusakan tubulus ginjal dihitung dari sediaan histopatologi dengan pewarnaan HE. Ditemukan kerusakan sel berupa nekrosis akut dan adanya *cast* dalam lumen tubulus ginjal. Penghitungan dilakukan dari 5 lapangan pandang dengan perbesaran mikroskop 400x. Setelah dilakukan penghitungan didapatkan data jumlah sel tubulus ginjal yang rusak sebagaimana ditampilkan pada tabel 1 dan gambar 1.

Tabel 1. Hasil analisis jumlah sel tubulus yang rusak

Kelompok	N	Rerata	Std Deviasi	Interval Kepercayaan 95 %		Minimum	Maksimum	ANOVA
				Batas Bawah	Batas Atas			
K	5	9,0	0,7	7,8	9,8	8	10	P=0,016
P1	5	30,0	12,4	13,9	44,9	12	45	
P2	5	35,0	21,6	7,8	61,43	11	59	
P3	5	49,0	8,0	38,8	58,8	41	58	
P4	5	29,0	21,8	1,32	55,5	11	62	
P5	5	34,0	23,6	5,12	62,88	19	74	
P6	5	20,0	3,9	14,7	24,5	16	26	

Jumlah kerusakan tubulus terbanyak dijumpai pada kelompok P3 yaitu kelompok yang diinjeksi iopamidol sebanyak 49 (SD 8) sel tubulus, sedangkan yang terendah pada kelompok kontrol 9 (SD 0.7) dan kelompok perlakuan P6 yang mendapat injeksi iopamidol dan L-Arginin lebih lama 20 (SD 3.9).¹⁵ (tabel 1)



Gambar 1. Grafik Error Bar kerusakan tubulus ginjal

Grafik error bar (gambar 1) menunjukkan mean kelompok P1, P2, P3 lebih tinggi dari P4, P5, P6 yang mendapat premedikasi L-Arginin. Mean kelompok P4, P5, P6 yang diberi L-Arginin tampak mendekati mean kelompok kontrol

Data yang dimiliki diuji normalitas dengan uji normalitas Shapiro-Wilk didapatkan distribusi data normal. Sehingga uji beda dilakukan dengan One Way Annova. Dari uji ANOVA didapatkan ada perbedaan bermakna kerusakan tubulus antar semua kelompok dengan $p=0,016$ ($p>0,05$). Dari hasil ini terlihat bahwa jumlah sel tubulus yang rusak lebih sedikit pada tikus yang diberi L-Arginin dari pada yang tidak diberi L-Arginin.

Tabel 2. Hasil *Post Hoc Tamhane test* untuk masing-masing kelompok percobaan kerusakan tubulus

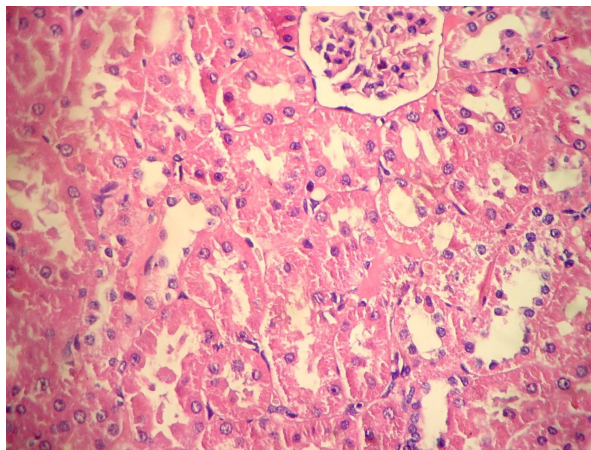
Tamhane Test	K1	P1	P2	P3	P4	P5	P6
K-	-	0,354	0,700	0,007	0,923	0,794	0,058
P1	0,354	-	1,000	0,382	1,000	1,000	0,972
P2	0,700	1,000	-	0,995	1,000	1,000	0,990
P3	0,007	0,382	0,995	-	0,905	0,997	0,008
P4	0,923	1,000	1,000	0,905	-	1,000	1,000
P5	0,794	1,000	1,000	0,997	1,000	-	0,997
P6	0,058	0,972	0,990	0,008	1,000	0,997	-

Kemudian dicari perbedaan yang bermakna dari perbandingan tiap kelompok dengan Post Hoc Test Tamhane. Didapatkan perbedaan bermakna kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan yang diinjeksi iopamidol (72 jam) yaitu P3 ($p=0,007$) dan ada perbedaan bermakna antara kelompok P3 dengan kelompok perlakuan yang mendapat premedikasi L-Arginin (72 jam) yaitu P6 ($p=0,008$). Ada perbedaan tidak bermakna antar masing-masing kelompok perlakuan P1, P2 dengan P4, P5, dan kontrol. (tabel 6). Hasil ini sesuai dengan hipotesis.

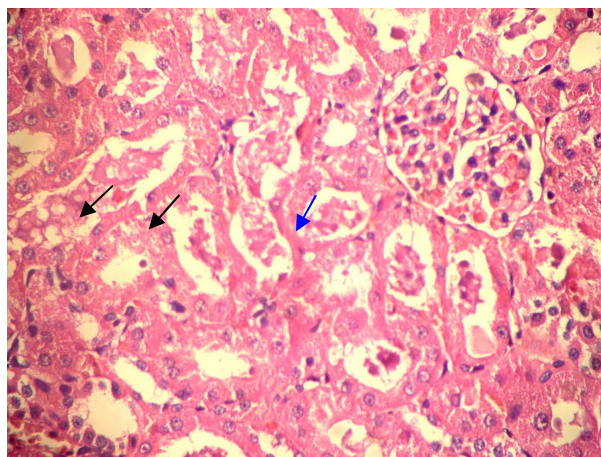
PEMBAHASAN

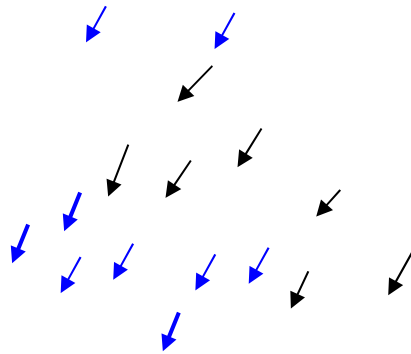
Media kontras dengan osmolaritas rendah (LOCM) memiliki data keamanan yang relatif baik, tetapi pemakaiannya ternyata masih menimbulkan efek samping yang tetap harus diwaspadai.^{3,4} Iopamidol dosis tinggi (100 mg l/ml) setara dengan 1,8 ml pada tikus dapat memberikan pengaruh pada gambaran histopatologi.^{6,7}

Gambaran histologi dengan pewarnaan HE menggambarkan adanya sel nekrosis tubulus akut dengan gambaran sel yang membengkak dan menghilangnya inti sel disertai dengan adanya *hyalin cast* (berwarna merah) dengan jumlah yang paling signifikan dimiliki oleh kelompok P3 (gambar 2) dibanding dengan kelompok lainnya. Adanya *hyaline cast* disebabkan oleh inflamasi sel tubulus ginjal sehingga terjadi kebocoran protein.



Gambar 2. Histopatologi sel tubulus kelompok K-

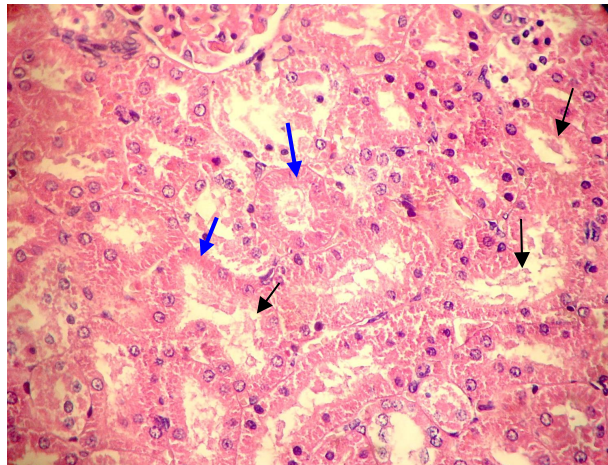




Gambar 3. Histopatologi sel tubulus ginjal kelompok P3
cast (panah hitam), nekrosis sel : inti sel menghilang,
 & sel membengkak (panah biru)

Lama waktu paparan iopamidol (pewarnaan HE jam ke-72) juga menentukan banyaknya sel yang mengalami nekrosis tubulus akut, hal ini terlihat tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok K dengan kelompok P1 (pewarnaan HE jam ke-24) dan P2 (pewarnaan HE jam ke-48).

L-Arginin merupakan asam amino esensial yang dapat menangkap H_2O_2 dan superoksida yang merupakan radikal bebas kemudian membentuk NO sehingga dapat menutupi turunnya NO akibat pemberian media kontras. NO dapat menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan aliran darah. Dengan begitu L-arginin dapat berperan sebagai vasodilator dan antioksidan.⁸⁻¹⁰ Pada penelitian, terdapat perbedaan bermakna antara kelompok P3 dan P6 ($p=0,008$) ini membuktikan bahwa L-Arginin dapat mencegah terjadinya nekrosis tubulus akut. Gambaran histologi kelompok P6 menunjukkan keadaan yang jauh lebih baik dari kelompok P3. Nekrosis tubulus akut dan *hyalin cast* yang terjadi lebih minimal dari kelompok perlakuan lainnya (gambar 4).

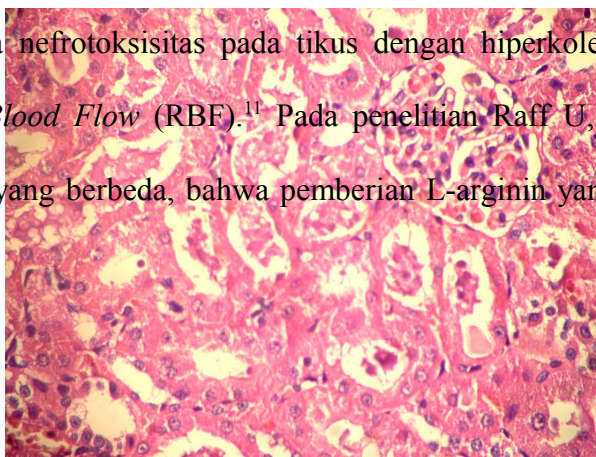


Gambar 4. Histopatologi sel tubulus kelompok P6

cast (panah hitam), nekrosis sel : inti sel menghilang,
& sel membengkak (panah biru)

Lama paparan terhadap L-Arginin ternyata sangat mempengaruhi efek proteksi terhadap sel tubulus ginjal, hal ini terlihat tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok P4 ($p=0,905$) atau P5 ($p=0,997$) terhadap kelompok P3, hal ini menunjukkan bahwa L-Arginin efektif bekerja untuk melindungi sel tubulus pada jam ke-72.

Peran L-Arginin sebagai prekursor NO (vasodilator) dan antioksidan dibuktikan pada penelitian ini, dimana L-arginin dapat mencegah terjadinya NTA pasca pemberian media kontras iopamidol. Hasil penelitian ini mendukung penelitian Andrade L, dkk yang menunjukkan bahwa L-Arginin menurunkan angka terjadinya nefrotoksisitas pada tikus dengan hiperkolesterolemia dengan menilai *Renal Blood Flow* (RBF).¹¹ Pada penelitian Raff U, dkk menyebutkan hasil penelitian yang berbeda, bahwa pemberian L-arginin yang diberikan secara



intraperitoneal dan oral selama 14 hari tidak berpengaruh pada perubahan morfologi sel ginjal pada tikus yang dibuat gagal ginjal akut dengan mengikat arteri renalis selama 45 menit.¹² Penelitian ini jelas berbeda dari mekanisme nekrosis tubulus akut karena media kontras. Demikian juga pada penelitian Miller dkk, menyebutkan bahwa pemberian L-arginin selama angiografi koroner dengan meglumin ioxaglate pada pasien gagal ginjal kronik tidak menunjukkan efek pencegahan nefropati karena media kontras.¹³ Hasil penelitian Miller dkk, tidak sepenuhnya membuktikan efek L-arginin karena diberikan dengan dosis akut, belum pernah dicoba bagaimana bila diberikan sebagai premedikasi sebelum pemberian media kontras dengan variasi waktu pemberian.

KESIMPULAN

1. Pemberian media kontras iopamidol dapat menyebabkan nekrosis tubulus akut dilihat dari jumlah nekrosis tubulus tikus Sprague-Dawley yang diberi kontras iopamidol (72 jam) lebih tinggi bermakna dibandingkan kelompok kontrol
2. Jumlah nekrosis tubulus ginjal tikus Sprague-Dawley turun secara bermakna pada pemberian L-Arginin jam ke-72 dibandingkan kelompok yang diinjeksi iopamidol jam ke-72

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dalam rangka melengkapi konsep pemikiran penelitian ini yaitu mengetahui jumlah indeks apoptosis sel tubulus ginjal untuk mengetahui efektivitas premedikasi L-Arginin setelah injeksi iopamidol intravena.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih saya sampaikan kepada pengelola dan teknisi Unit Pengembangan Hewan Percobaan (UPHP), Laboratorium Histologi, Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Gadjah Mada (UGM) Yogyakarta dan Laboratorium Patologi Anatomi Universitas Diponegoro (UNDIP) Semarang yang telah membantu menyelesaikan teknis penelitian ini serta pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Solomon R. Increasing awareness and concern about contrast-induced nephropathy. *US Cardiology* 2006;140-4.
2. Voeltz M, Nelson M, Mc Daniel M, Manoukian SV. The important properties of contrast media : focus on viscosity. *Invasive Cardiology* 2007;19 (Suppl A) 1A-9A.
3. Downes MO. In Vitro Study of Various Iodinated Contrast Media. *Radiology* 2006;239:918-921.

4. Feldkamp T (8) et al, Nephrotoxicity of iso-osmolar versus low-osmolar contrast media is equal in low risk patient. *Clinic Nephrology* 66:322-330.
5. Tepel M, Aspelin P, Lamiere N. Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence –based approach. *Circulation* 2006; 113:1799-806.
6. Ueda N, Shah SV. Tubular cell damage in acute renal failure-apoptosis, necrosis, or both. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 15:318-23.
7. Detrenis S, Meschi M, Musini S, Savazzi G. Light and shadows on pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1542-50.
8. Dash, Phil. Role of NO in Apoptosis. Reproductive and Cardiovascular Reasearch Group.2007. Available from URL:
<http://www.sgul.ac.uk/dept/imunology/~dash/no/in apoptosis.htm>.
9. Schulman SP et al. L-arginine therapy in acute myocardial infarction: the Vascular Interaction With Age in Myocardial Infarction (VINTAGE MI) randomized clinical trial. 2006. Avalaible from URL :
<http://altmedicine.about.com/cs/herbsvitaminsad/a/Arginine.htm>
10. Underwood alih bahasa Sarjadi. Patologi umum dan sistemik edisi 2. Jakarta: EGC. 2000
11. Andrade L, Campos SB, Seguro AC. Hypercholestrolemia aggravates radiocontrast nephrotoxicity: Protective role of L-Arginin. *Kidney International* 1998;53;1736-1742

12. Raff U, Schneider R, Gambaryan S, Seibold S, Reber M, Vornberger N, et al. L-arginin does not affect renal morphology and cell survival in ischemic acute renal failure in rats. *Nephron Physiology* 2005; 101:9-50
13. Miller HI, Dascalu A, Rassin TA, Wollman Y, Chernichowsky T, Iaina A. Effect of an acute dose of L-arginin during coronary angiography in patients with chronic renal failure. A randomized, parallel, double blind clinical trial. *Am J Nephrol* 2003;23:91-5
14. Zimmermann, Michael. *Pocket Guide to Micronutrition in Health and Disease*. New York: Thieme. 2001:65-6
15. Sastroasmoro Sudigdo, Ismael Sofyan. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis edisi 2*. Jakarta: CV Sagung Seto. 2002